Aus der Poliklinik für innere Krankheiten
von Herrn Prof. M. Mosse, Berlin.

Ueber aleukämische Lymphadenose akuten Verlaufs

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von

Hans Ehrlich
Arz
aus Berlin

Tag der Promotion: 23. Januar 1920

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstraße 29.

131

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. **Rubner**

Referenten: Privatdoz. Dr. **Walterhöfer**

Prof. Dr. **Goldscheider**

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Während früher unter dem Begriff der Pseudoleukämie auch leukämieähnliche Erkrankungen ohne den typischen Blutbefund der echten Leukämien verstanden wurden, ist man mit fortschreitender Entwicklung unserer pathologisch-anatomischen Kenntnisse dazu übergegangen, gewisse Krankheitsbilder von der Pseudoleukämie zu trennen und nur solche Erkrankungen darunter noch zu verstehen, die in pathologisch-anatomischer Beziehung den echten Leukämien nahe stehen. Dabei ist immer klärer zu Tage getreten, daß Leukämie und Pseudoleukämie oder, wie heute gebräuchlicher ist zu sagen, Aleukämie, im Grunde genommen, anatomisch gesprochen kaum von einander zu trennen sind, indem bei beiden Krankheiten dieselben Veränderungen im Organismus auftreten, mag es klinisch zu einer Ausschwemmung der im Uebermaß gebildeten weißen Zellen ins Blut kommen oder nicht. Im ersteren Falle würde sich klinisch das Bild der Leukämie, im letzteren Falle das der Aleukämie ergeben. Je nachdem es sich nun um krankhafte Prozesse des lymphatischen oder myeloischen Gewebes handelt, kommt, genau wie bei der Leukämie, eine lymphatische und eine myeloische Form der Aleukämie zustande. Es scheint auch vorzukommen, daß eine Krankheit, die bisher unter dem Bilde einer Aleukämie verlief, plötzlich sich in ihre leukämische Schwesterform umwandelt, wie Schridde dies gelegentlich erwähnt und auf Grund dieser Tatsache und des anatomischen Befundes eine prinzipielle Trennung von Aleukämie und Leukämie entschieden bekämpft. Andere Autoren wollen aus historischen Gründen den Namen „Pseudoleukämie“ bestehen lassen, „allerdings unter den oben aufgeführten Einschränkungen.

In einer sehr umfassenden und exakten Arbeit hat Winten im Jahre 1913 im Anschluß an einen Fall, den er zu beobachten Gelegenheit hatte, die bis dahin beobachteten und beschriebenen Fälle von akuter aleukämischer Lymphadenose zusammengestellt und kritisch beleuchtet. Es handelt sich um ein im ganzen äußert seltenes Krankheitsbild, so daß bis 1913 im ganzen kaum 20 Fälle genau beschrieben worden waren. Ihre Zahl hat sich, soweit mir bekannt geworden ist, in den letzten Jahren nur um zwei weitere vermehrt, auf die ich späterhin genauer eingehen werde. Ein weiterer Fall kam vor kurzem in der Poliklinik von Herrn Professor Mosse, Berlin, zur Beobachtung:

Achtjähriger Knabe, aus gesunder Familie. War vordem nie ernstlich krank, außer Masern. — Am 9. September bekam das Kind mit einem Stock einen Schlag auf den Kopf und wurde ohnmächtig fortgetragen. Es blutete aus der Kopfwunde ziemlich stark. 8 Tage danach trat plötzlich äußerst heftiges Nasenbluten auf, das 6 Stunden, von $^1/_2$4 bis $^1/_2$10 Uhr abends, ununterbrochen anhielt. Ein Arzt konnte nicht hinzugeholt werden. Das Kind lag nun drei Wochen fest zu Bett, war äußerst matt, auffallend blaß. Das Befinden besserte sich jedoch wieder, so daß der Junge Anfang Oktober wieder aufstehen konnte. Er kam zu diesem Zeitpunkt in die Behandlung von Herrn Dr. Simonstein, Berlin-Halensee. Die von ihm vorgenommene Hämoglobinbestimmung ergab einen Hämoglobingehalt von 30 % (nach Tallquist). Sonst war außer der Blässe ein objektiver Krankheitsbefund innerer Organe nicht zu erheben, insbesondere bestanden weder Drüsenschwellungen, noch war die Milz oder die Leber nachweisbar vergrößert. Auch bestand kein Fieber. Ebenso fehlten Blutungen in die Haut oder die Schleimhäute.

Am 25. Okt. wurde das Kind von Herrn Professor Mosse untersucht. Der Befund war der gleiche wie bei Herrn Dr. Simonstein Anfang Oktober. Keine Drüsenschwellungen,

kein Milztumor, keine Blutungen. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Kein Blut im Urin. Temperatur normal.

Blutstatus: Hb. 29 %.

Rote 1 040 000 keine pathologischen Formen

Weiße 7 600

davon neutrophile Leukozyten 1,5 %

Lymphozyten 98 %, davon große 13 %

kleine 85 %

mononukleäre Zellen 0,5 %.

Es bestand also eine starke Herabsetzung der Zahl der roten Zellen ohne pathologische Bestandteile, insbesondere keine kernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten, fernerhin eine auffallende Leukopenie mit ausgesprochener relativer Lymphozytose. Auf Grund dieses Befundes wurde die Diagnose auf aleukämische Lymphadenose gestellt. Es wurde eine Arsentherapie eingeleitet, die jedoch erfolglos blieb. Unter zunehmender Schwäche, Abmagerung und Kachexie trat am 14. Nov. der Tod infolge Herzschwäche ein, nachdem fünf Tage vorher noch ein Zahnabszeß mit starker Vereiterung der Umgebung hinzugetreten war. — Die Sektion mußte, da die Eltern sich dagegen sträubten, leider unterbleiben. —

Der Fall ist nach mehreren Seiten hin von Interesse. Bei einer ziemlich normalen Gesamtleukozytenzahl fehlen die polymorphkernigen Neutrophilen fast vollständig. 98 % aller weißen Zellen sind Lymphozyten, in der großen Mehrzahl (85 %) kleine Lymphozyten. Es bestand also eine ausgesprochene relative Lymphozytose. Dabei waren klinisch Vergrößerungen der Drüsen nicht festzustellen. Auch Milz- und Lebervergrößerung waren mit den gewöhnlichen Mitteln der Palpation und Perkussion nicht nachzuweisen. Gelenkschwellungen, Blutungen in die Haut und Schleimhäute fehlten bis zuletzt vollkommen. Auch wurde zu keiner Zeit der Erkrankung Fieber festgestellt. — Von Bedeutung ist auch der akute oder zum mindesten subakute Verlauf der

Erkrankung, (zwei Monate, wenn man als den Beginn der Erkrankung den Tag ansieht, an dem das Kind den Schlag auf den Kopf bekam.) Damit gehört der Fall in die Reihe der sehr seltenen akuten oder subakuten aleukämischen Lymphomatose, eine Erkrankung, die charakterisiert wird durch das Bestehen einer mehr oder minder ausgesprochenen Leukopenie mit relativer Lymphozytose und durch eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, mag dieselbe klinisch nachweisbar sein oder nicht. Wie aus der Zahl der beobachteten und beschriebenen Fälle hervorgeht, braucht nämlich die Hyperplasie durchaus nicht auf einer Hypertrophie der oberflächlich gelegenen Lymphdrüsen der äußeren Bedeckungen zu beruhen. Die Hyperplasien können sich ebenso gut isoliert in der Milz oder in den Mesenterialdrüsen oder auch nur im Knochenmark finden. Dasselbe ist ja für die akute Leukämie schon lange bekannt, wie denn überhaupt beide Krankheiten in ihrem Wesen identisch sein dürften. Wie mannigfaltig die Formen sein können, unter denen sich klinisch die akute aleukämische Lymphomatose präsentiert, beweist die Literatur. Vielfach verbirgt sie sich unter einem ganz anderen Krankheitsbild. So kann sie u. a. als Morbus maculosus Werlhofi in die Erscheinung treten, wie das zuerst von Mosse im Jahre 1904 in der Festschrift für Senator beschrieben wurde. Es handelte sich dabei um einen 11 jährigen Jungen, der im April 1903 mit Flecken auf dem ganzen Körper und wiederholtem heftigen Nasenbluten erkrankte. Am 6. April trat Blutbrechen auf, der Stuhl sah schwarz gefärbt aus. Er kam am 9. Juli in Behandlung (med. Univ. Poliklinik Berlin). Die Untersuchung ergab weder Drüsen- noch Milzschwellung. Am 27. Juni wurde eine genaue Blutuntersuchng vorgenommen. Sie ergab:

Rote Blutkörperchen 1 600 000, Hb. 35 % (Sahli)
Weiße Blutkörperchen 7 000.

Unter 1000 weißen Zellen waren:

3,4 % große Lymphozyten
56,3 % kleine Lymphozyten,
0,3 % mononukleäre Leukozyten,
2,0 % Uebergangszellen,
35,1 % neutrophile Leukozyten,
2,5 % eosinophile Zellen,
0,4 % Mastzellen,

d. h. also 62 % einkernige gegen 38 % mehrkernige Zellen.

Am 7. Juli trat wieder starkes Nasenbluten auf. In der Folge wiederholtes Auftreten von Flecken an verschiedenen Körperstellen. Jedesmal nach dem Auftreten derselben hohes Fieber. Am 29. Juli und 9. August erneut starkes Nasenbluten. — Augenuntersuchung zum ersten Mal am 22. 8. ergab massenhafte Netzhautblutungen. Exitus am 1. 9.

Die Sektion wurde am 2. 9. vorgenommen. Sie ergab: Subepikardiale Blutungen. Lunge sehr blutreich, zahlreiche verdichtete, rotbraune Stellen, mit lufthaltigen abwechselnd, in Stecknadelkopfgröße bis erbsengroß. Im rechten Unterlappen drei verkalkte Tuberkel. Leber, Nieren sehr blaß. — Lymphdrüsen nicht vergrößert. Milz, klein, schlaff. — Magenschleimhaut: zahlreiche punktförmige Blutaustritte. Knochenmark der Rippen himbeergeleeartig, das der Röhrenknochen konnte nicht untersucht werden. Mikroskopisch: die nicht vergrößerten Lymphdrüsen zeigten insofern eine Veränderung, als eine Unterscheidung zwischen Rinde und Mark, zwischen Markssträngen und Lymphbahnen, nur an einzelnen Stellen möglich war. Die Lymphdrüsen erschienen in einen diffusen Lymphozytenhaufen umgewandelt. Weniger ausgesprochen waren die Veränderungen der Milz und des Knochenmarkes, in denen der lymphatische Anteil überwog. Mosse deutet diesen Fall im Anschluß an Ehrlich-Pinkus, Weil und Clerc als lymphatische Pseudoleukämie. Es bestanden relative Lymphozytose und eigentümliche Veränderungen im lym-

phatischen Apparat, besonders der Lymphdrüsen, Das Fehlen einer Vergrößerung derselben spricht nicht gegen die Diagnose. Gibt es doch auch Fälle von typischer, lymphatischer Leukämie ohne Drüsenschwellungen (Walz, Pappenheim u. a.). Zum Schluß weist Verfasser auf einen ähnlichen Fall von Senator hin. Er kommt zu dem Ergebnis, daß, wenn wir von Pseudoleukämie sprechen, wir dieselbe im Anschluß an Ehrlich-Pincus als eine Krankheit charakterisiert wissen, die durch generalisierte Lymphombildung mit relativer Lymphozytose ausgezeichnet ist und die mit der lymphatischen Leukämie in eine Gruppe zusammengefaßt werden muß. — Türk bezeichnet die Pseudoleukämie als sublymphämische Lymphomatose, die lymphatische Leukämie als lymphämische Lymphomatose. — Mosse meint, daß es als sicherstehende Tatsache angesehen werden kann, daß es auch Pseudoleukämie ohne Lymphombildung gibt (Fall von Senator). Blutungen können bei Pseudoleukämie auftreten, brauchen es aber nicht zu tun. Wenn es zu Blutungen in die Haut kommt, so ergibt sich das Bild des Morbus maculosus Werlhofi. Aehnliche Fälle wurden seitdem noch beschrieben von Naegeli, Sabrazés, O. Moritz, Herz, Ricca-Barberis.

Der eben erwähnte Fall von Senator betraf ein dreizehnjähriges Mädchen und wurde von Senator unter dem Titel „Lymphadenoide und aplastische Veränderungen des Knochenmarks“ bekannt gegeben. Bei einem fast völligen Schwund der neutrophilen Leukozyten und schwerer Anämie (Hb. 8—10 %) betrug die Zahl der weißen Zellen in einem Kubikmm. 8000 und bestand fast nur aus Lymphozyten. Dabei bestanden weder Drüsenschwellungen, noch waren Milz oder Leber nachweisbar vergrößert. Temperatursteigerungen bis zu 39,5° wurden beobachtet. Exitus nach dreimonatlicher Krankheitsdauer. Die Sektion ergab eine völlige lymphadenoide Umwandlung des Knochenmarks.

Zwei weitere Fälle, die dem Fall Senator sehr ähnlich sind, wurden von Laißle bekannt gegeben und zwar als

schwere Anämien mit atypischem Blutbefund. Der erste Fall betraf einen sechzehnjährigen jungen Mann. Die Krankheitsdauer betrug 4 Wochen. Das Blutbild zeigte ausgesprochene Leukopenie (3300), von den weißen Zellen waren 71 — 84 % Lymphozyten. Mikroskopisch wurden Lymphozytenanhäufungen im Knochenmark, in der Milz und in der Leber gefunden. Dabei bestand eine hochgradige Anämie von 760000 bis 1530000 Erythrozyten und einem Hämoglobingehalt von 10 — 40 %. Das Knochenmark erwies sich im allgemeinen auffallend arm an zelligen Elementen. Der zweite Fall, der einen 18jährigen jungen Mann betraf, ist noch charakteristischer. Dieser erkrankte im Anschluß an eine Angina. Es bestanden ganz leichte Drüsenschwellungen in den Achselhöhlen und eine geringe Vergrößerung von Milz und Leber. Dabei hohes Fieber und heftiges, unstillbares Nasenbluten. Blutstatus:

Rote: 1010000 Hb 30 %,
Weiße: 5800

davon 1 % polymorph-kernige Neutrophile und 99 % Lymphocyten (keine Jugendformen darunter.)

Exitus nach einem Vierteljahr Krankheitsdauer. Sektion ergab Blutungen in fast allen inneren Organen, dunkelrotes Knochenmark. Mikroskopisch: In der Milz vergrößerte Follikel, aus Lymphozyten bestehend, das Bild einer beginnenden lymphadenoiden Hyperplasie. Das Knochenmark zeigte eine diffuse lymphadenoide Hyperplasie. — Als anatomische Diagnose wurde aleukämische Lymphadenose akuten Verlaufs, rein medullären Sitzes, festgestellt.

Winter betont bei diesen Fällen, sowie bei zwei weiteren von Herz und je einem von Türk und Ehrlich als im Vordergrund stehend die aplastische Anämie. Für diese letzteren Fälle scheint das ohne weiteres zuzutreffen. Die besprochenen Fälle aber, speziell der zweite von Laißle, sind so charakteristisch leukämisch, daß man sie m. E. unbedingt zu den Leukämien rechnen muß. In dem zweiten Fall von Laißle fand sich ausschließlich rotes Knochenmark, ein

Befund, der mit der Bezeichnung „aplastische Anämie“ durchaus im Widerspruch steht. Naggeli charakterisiert die aregenerative (gleich aplastische) Anämie wie folgt: „Unter aregenerativen Anämien versteht man schwere Formen der Blutarmut, bei denen das Fettmark der Röhrenknochen nicht wie sonst gewöhnlich in rotes blutbildendes Mark umgewandelt ist. Es liegt also Versagen einer biologischen Reaktion vor, mithin sind aregenerative Anämien lediglich biologische Varianten beliebiger Anämien.“ —

Winter zitiert dann eine ganze Reihe von Fällen akuter aleukämischer Lymphomatosen, die meist mit Drüsen- und Milzschwellungen unter hohem Fieber verliefen und durch mehr oder minder ausgesprochene Leukopenie mit starker relativer Lymphozytose charakterisiert waren. Ich nenne nur die Fälle von Cohnheim, der insofern von Bedeutung ist, als das Krankheitsbild der lymphatischen Aleukämie hier zum ersten Male schärfer umgrenzt wird, ferner die Fälle von Eberth, Falkenthal, Ebstein, Türk, Fränkel, Schwarz, Lauber, Zamfirescu, Ricca-Barberis, Herz, Rubinstein, Weichselbaum und Hirschfeld, sowie zwei Fälle von O. Moritz u. a. Auf diese Fälle soll hier genauer nicht eingegangen werden und nur der Fall von Herz aus seiner Monographie über akute Leukämie noch kurz besprochen werden, weil in diesem Falle das Blutbild eine charakteristische lymphatische Veränderung nicht aufwies und die Diagnose akute lymphatische Leukämie aleukämischen Verlaufs erst durch die Sektion gestellt wurde. Es handelte sich um einen dreiunddreißigjährigen Mann, der unter schmerzhafter Schwellung und Rötung der Mundschleimhaut erkrankte. Es wurde eine Zahnextraktion vorgenommen, an die anschließend sich ein progressiver ulzeröser Progreß ausbildete. Ulzeröse Stomatitis, Drüsenschwellungen mäßigen Grades am Hals, geringer Milztumor. Zunehmende Anämie. Temperatur bis 40°. Blutstatus:

Rote: 2500000 Hb 50 %,
Weiße: 14000, davon
74,3 % polymorphkernige Leukozyten,
2,6 % eosinophile Zellen,
13,8 % kleine Lymphozyten,
9,1 % große einkernige Zellen.

Exitus nach drei Tagen Krankheitsdauer. — Sektion ergab akute lymphatische Hyperplasie der Drüsen, der Leber, weicher Milztumor, Blutungen in den Nieren, weiches, graugelbes Knochenmark.

Bei sehr vielen Fällen von akuter bezw. subakuter lymphatischer Leukämie kommt es zur Ausbildung von ulzerösen Prozessen in den Schleimhäuten, besonders in der Mundschleimhaut. Die Folge davon sind Eiterungen, Zahnextraktionen etc. Diese Wunden bilden in dem an sich schon geschwächten Körper einen Locus minoris resistentiae, der die Eintrittsstelle für Eiterkokken, besonders Streptokokken, abgibt. So kommt es, daß in vielen Fällen eine terminale Sepsis die Krankheit kompliziert und zum raschen Ende führt. Auch in unserem Falle kam es zu einem Abszeß in der Mundhöhle, der allerdings lokalisiert geblieben zu sein scheint, da der Kranke bis zum Tode ohne Fieber war. Ueber die Aetiologie dieser Ulzerationen schreibt Pincus: „Zu den (eben beschriebenen) Blutungen der Schleimhäute kommen in einer Reihe von Fällen hochgradige Schwellungen und Verschwärungen, ganz besonders auf der häufigen Traumen ausgesetzten Mund- und Rachenschleimhaut. Sie gehen häufig aus dem Zerfall von Stellen hervor, welche schon durch die auf ihnen vorhandenen Blutungen Zeichen tieferer Läsion darbieten, oft aber entstehen sie auch an scheinbar intakten Stellen, an denen freilich bereits mikroskopisch stets hochgradige Veränderungen (lymphomatöse Infiltrationen) nachgewiesen werden können. Diese Nekrosen der Mukosa stellen, wo sie vorkommen, (nach Nobel in 70 % der Fälle) eines der eigentümlichsten Symptome der akuten Leukämie dar, welches diese Krankheit mit nur we-

nigen anderen gemeinsam hat, und welches oft auf die richtige Diagnose hinweist (ein Punkt, den vor allem Bradford und Shaw hervorheben). Der Sitz dieser Schleimhautveränderung ist vor allem das Zahnfleisch und die Lippen, dann Gaumen, Uvula, Wangenschleimhaut, Zunge. Zuweilen ist in ähnlicher Weise auch die Nase und der Kehlkopfeingang nebst Epiglottis ergriffen.

Die Affektion besteht im Anfang aus einer ziemlich derben Anschwellung (Infiltration mit Lymphozyten) unter der intakten Schleimhautfläche. Das Zahnfleisch schiebt sich dadurch bis an die Zahnschneiden empor, manchmal verschwinden die Zähne sogar ganz in dieser Schwellung. Durch die im Munde vorkommenden leichten Traumen dringen in die gedehnte, verdünnte und leicht verletzbare Schleimhaut Entzündungserreger ein und erzeugen stellenweise Nekrosen. Die infolge der Verletzung der Nase meistens bestehende Mundatmung trägt zur Austrocknung der Mundschleimhaut bei und gibt gleichfalls Veranlassung zum Eindringen bakterieller Schädlichkeiten. Die Folge ist teils ein schmieriger nekrotischer Belag, teils eine Ulzeration der Schleimhaut. Die jauchige Zersetzung dieser abgestorbenen Massen erzeugt die fötidesten Ausdünstungen und entsetzlichen Gestank des dem Munde entströmenden Atems. Es besteht andauernder Speichelfluß. Die Zähne sitzen nur locker in die nunmehr schwammigen Reste der Schleimhaut eingebettet, bei jeder Berührung entsteht eine Blutung: ein Zustand, welcher meistens völlig identisch ist mit den für Skorbut charakteristische Munderscheinungen!" —

Gilbert und Weil unterscheiden sogar drei klinische Formen der akuten Leukämie, je nachdem Schwellungen der lymphatischen Apparate (typische Form) oder Blutungen (hämorrhagische Form) oder Blutungen und Verschwärungen im Gebiete der Schleimhaut des Mundes und der Nase (pseudoskorbutische Form) im Vordergrund der Erscheinung stehen. Diese Einteilung erscheint allerdings etwas gezwungen, denn eine scharfe Grenze kann man hier nicht ziehen, da die drei Formen in einander übergehen, so-

daß alle drei Symptome auf einmal bestehen können oder das eine oder das andere fehlen kann, während doch alle drei Aeußerungen ein und derselben Schädlichkeit sind. Aber auch Naegeli nimmt eine solche Einteilung vor und unterscheidet sogar 12 Typen, betont aber gleichzeitig, daß oft nur der Blutbefund die Diagnose sichert.

Daß vielfach die aleukämische Form der Lymphadenose in die leukämische übergeht, wurde vorhin schon erwähnt. Nie aber kommt es vor, daß eine myeloische Leukämie oder eine perniziöse Anämie in die lymphatische Leukämie übergeht, obgleich das von einzelnen Autoren (Hirschfeld u. a.) angenommen wurde. Wohl aber verläuft eine Anzahl von lymphatischen Leukämien zunächst unter dem Bilde einer schweren Anämie, wie das auch bei unserer Beobachtung, wenigstens klinisch, der Fall war. — Neben lymphatischen Hyperplasien kann es auch zu einer völligen Atrophie des erythropoetischen Systems im Knochenmark kommen, ohne daß das lymphatische Gewebe auf das erythropoetische erdrückend wirkt. Hierhin gehört der Fall von Winter, der als Beitrag zur Kenntnis der Lymphadenosis aleucämica acuta (akute lymphatische Pseudoleukämie, Typus Cohnheim-Pinkus) veröffentlicht wurde. Die Beobachtung stammt aus der Freiburger medizinischen Klinik vom Jahre 1913: 16jähriger, früher gesunder Mensch, erkrankte sechs Wochen vor Aufnahme plötzlich an allgemeinen Drüsenschwellungen, die überraschend schnell an Wachstum zunahmen. Nasenbluten, Gliederschmerzen, juckende Urticaria, Milz eben vergrößert. Der Blutbefund zeigt normale Verhältnisse der roten Zellen, und eine an der unteren Grenze des Normalen stehende Zahl der Weißen mit ausgesprochener relativer Lymphozytose. Temperatur der ersten Tage 37,2 bis 37,4°, nächste Tage bis 40°. Behandlung Arsen, Salvarsan, Bestrahlung. Hochgradige Leukopenie tritt ein, weitgehende Reduktion der polynukleären Leukozyten. Blutbefund morgens bei 37,5° 2200 — 3200 Weiße, abends bei 40° 1000 — 800. — Drüsenschwellung, Exitus. — Sektion: Hochgradige Aplasie des Knochenmarks, Lymphadenose der Drü-

sen. Es handelte sich also um eine aleukämische Lymphadenose, akuten Verlaufs unter Beschränkung auf die Lymphdrüsen ohne Beteiligung von Milz, Mark, Darmfollikel, Leber und Niere. Nebenbefund: Atrophie des Knochenmarks, und zwar eine hochgradige des erythropoetischen Systems, eine (nahezu) absolute des leukopoetischen Systems. Keine lymphadenotischen Veränderungen (Wucherungen) im Mark! — Das Letztere ist besonders hervorzuheben, da damit gezeigt wird, daß die Aplasie des erythropoetischen und leukopoetischen Systems nicht durch Erdrückung infolge Leukozytenwucherung hervorgerufen ist. Entweder muß man also, wie Winter meint, annehmen, daß dasselbe Agens, das auf der einen Seite die Lymphozytenwucherung hervorrief, auf der anderen Seite atrophirend und zerstörend auf die Erythro- und Leukopoese wirkte, oder daß die Aplasie eine Folge der Lymphozytenhyperplasie war, indem dabei vielleicht toxisch wirkende Stoffe in erhöhtem Maße gebildet oder sonstwie frei wurden, oder endlich, daß die vorgenommenen Röntgen- und Thorium-X-Bestrahlungen destruierend auf das Knochenmark gewirkt haben. Diese letztere Annahme hat vieles für sich, denn obgleich die Bestrahlungen sehr vorsichtig dosiert wurden, trat danach offensichtlich eine Verschlimmerung im Befinden des Patienten ein, und zwar unter hohem Fieberanstieg. Gleichzeitig kam es zu einer Erweichung und Abschwellung der geschwollenen Lymphdrüsen. — Aehnliche Wirkungen der Bestrahlung sind schon seit langem bekannt. Ueber die Röntgentherapie schreibt Naegeli: „Die Röntgentherapie muß unter steter sorgfältiger Kontrolle des allgemeinen klinischen Bildes und des Blutbefundes durchgeführt werden, sonst kann eine ganz rapide Verschlimmerung und Tod eintreten. Die Radiotherapie soll sofort unterbrochen werden, wenn 1. das Allgemeinbefinden des Patienten schlechter wird, 2. wenn höheres Fieber, Durchfälle, Kraftlosigkeit, Abmagerung auftreten. 3. Wenn ein rascher Abfall der Leukozyten und als das Wichtigste, 4. Abnahme des Hämoglobins und der roten

Blutkörperchen eintritt. 5. Wenn unreife und pathologische Zellen wesentlich zunehmen. Hier mahnt das Auftreten von reichlichen Myeloblasten zur größten Vorsicht."

Heilungen von lymphatischen Leukämien sind bisher nicht bekannt geworden. Die chronisch verlaufenden Fälle hat man durch Röntgenstrahlen, Thorium X, Benzol und Arsen günstig zu beeinflussen vermocht und jahrelang anhaltende Remissionen erzielt. Eine wirkliche Heilung kam nie zustande. — Die akuten Leukämien haben bisher jeder therapeutischen Beeinflussung getrotzt. Eine Wandlung ist erst zu erwarten, wenn wir tiefer in das Wesen der Leukämien eingedrungen sein werden. — Bemerkt sei in diesem Zusammenhang, daß wie v. Noorden erwähnt, in den letzten Jahren eine ganze Anzahl von Röntgenologen an Leukämie erkrankten und starben! —

Die Wintersche Arbeit hatte die Fälle von aleukämischer Lymphadenose akuten Verlaufs, die bis zum Jahre 1912 bekannt geworden waren, zusammengestellt. Zwei weitere Fälle wurden 1913 und 1919 veröffentlicht, auf die ich hier noch näher eingehen will. Der erste Fall (1913) stammt aus dem Emmakinderkrankenhaus zu Amsterdam und wurde von Dr. J. C. Schippers in der Berliner klinischen Wochenschrift mitgeteilt:

Ein 7 Jahre altes Kind männlichen Geschlechts erkrankte Anfang 1913 mit Gelenkschwellungen in beiden Kniegelenken, dabei bestand Fieber. Ende 1912 waren einmal nicht empfindliche Schwellungen der Leistendrüsen links aufgetreten, aber wieder zurückgegangen. — Späterhin verlief die Krankheit unter dem Bilde des Morbus maculosus Werlhofi mit Drüsenschwellungen. Die Blutuntersuchung ergab:

Hb. 10 % (Sahli)
Rote 1 700 000
Weiße 3 300.

Starke Anisozytose und Poikilozytose. Alle Chromozyten sind basophil.

Polynukleäre neutrophile Leukozyten 6,2 %
Lymphozyten 89,2 %,
darunter kleine, mittelgroße und pathologische Formen, von letzteren ca. 25 %.
Uebergangszellen 1,4 %,
Türksche Reizungsformen 2,4 %,
Eosinophile und Mastzellen fehlten ganz.
Normoblasten (von allen kernhaltigen Elementen) 22,0 %.
Exitus letalis am 4. August 1913.

Die angeschlossene Sektion ergab Blutungen unter dem Pericard, unter den Pleuren; Thymus 8 gr, etwas vergrößert. Ueberall Lymphdrüsenschwellungen. In den Nieren kleine subkapsuläre Blutungen. In der Magenschleimhaut zahlreiche punktförmige Blutungen. Follikel im Darm vergrößert. — Knochenmark rot, im Ausstrich viele Lymphozyten, einige Myelozyten, die Chromozyten sind oxyphil.

Mikroskopisch fanden sich herdweise Wucherungen von kleinen und mittelgroßen Lymphozyten im Knochenmark. Verdrängung der Myelozyten. Es fehlen oxyphile Myelozyten, Leukozyten. — Milz: Keimcentra undeutlich, ihre Stellen, sowie die Pulpa sind überfüllt von kleinen und mittelgroßen Lymphozyten. Ziemlich viel Normoblasten. — Lymphdrüsen: Die Rinde ist überfüllt mit kleinen Lymphozyten. In den Lymphbahnen des Marks zahlreiches Blutpigment.

Wie Schippers betont, beweist der Fall aufs neue die nahe Verwandschaft von Leukämie und Pseudoleukämie. — Die Gelenkschwellungen sind schwer zu deuten. Vielleicht beruhten sie auf einer nebenbei bestehenden Sepsis, vielleicht bestand unabhängig ein akuter Gelenkrheumatismus? (Schippers). — Nach Naegelis Schilderungen der Bilder, unter denen die akute Lymphadenose klinisch verlaufen kann, braucht man aber einen Gelenkrheumatismus oder eine Sepsis gar nicht mit Notwendigkeit anzunehmen. Der Fall würde zu Typus IV der Naegelischen Einteilung gehören: „Das Bild einer Infektionskrankheit, besonders Sepsis oder Endocarditis mit Fiebern, Gelenkschwellungen scheint vorzuliegen; dabei

fehlen aber große Temperaturstürze und Schüttelfröste, selbst wenn komplizierende Sepsis vorliegt! — Andererseits erinnert der Schippers'sche Fall wieder an den Fall von Mosse vom Jahre 1904, da sich hier ebenfalls das Bild des Morbus maculosus Werlhofi bot. (Naegelis 2. Typus, also eine Kombination von Typus II und IV.).

Der zweite Fall neueren Datums stammt von Lepehne in Königsberg und wurde im Mai 1919 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift veröffentlicht als „Fall von akuter aleukämischer Lymphadenose." Lepehne sagt über ihn: In der Regel verlaufen die akuten Erkrankungen unter dem Bilde des Morbus maculosus oder der Angina ulcerosa oder der Enteritis hämorrhagica. In unserem Falle trifft diese Regel nicht zu, da weder Hautblutungen oder andere klinisch erkennbare Blutungen vorhanden waren. — Wie aus der Winterschen Arbeit ersichtlich, fehlte auch in je einer Beobachtung von Lauber und Moritz jede hämorrhagische Diathese und ulceröse Angina trotz akuten Verlaufs. — Das Blutbild war charakteristisch verändert. —

Vorgeschichte: 21. 12. 1918. —

21 jähriger Arbeiter. Familienanamnese ohne Belang. Bis zum Eintritt ins Heer (1916) stets gesund. September 1916 in russische Gefangenschaft geraten. Januar — März 1917 in Sibirien wegen Rheumatismus in Lazarettbehandlung. April 1918 kam er nach Deutschland zurück, ging im Juni 1918 an die Westfront. Auf dem Rückzuge im November 1918 erkrankte er an „Grippe" mit Fieber, wurde in Cöln behandelt, Am 1. 12. 1918 wurde er als „gesund" entlassen, erkrankte aber in seiner Heimat Ostpreußen von neuem mit Kopfschmerzen, Mattigkeit und reichlichem Erbrechen ohne Blutbeimengungen. Am 13. 12. 1918 Lazarettaufnahme. Hier wurde hochgradige Blutarmut festgestellt.

Hb. 13%,
Rote Blutkörperchen 450 000,
Weiße Blutkörperchen 5 000.

Im gefärbten Präparat nichts Pathologisches. Patient

wurde am 21. 12. 1918 der med. Universitätsklinik in Königsberg überwiesen. Potus und Lues negiert. Abgang von Bandwurmgliedern wurde nicht beobachtet. Sehr blasser Patient von weißlicher Hautfarbe, in schlechtem Ernährungszustand. Am Nacken beiderseits eine Anzahl bohnengroßer bis kleinkirschgroßer, mäßig derber Drüsen. Herz etwas nach rechts und links verbreitert. Puls 104. Temperatur 37,9. Blutdruck T. R. 95. Starkes Erbrechen. Anacidität; keine roten Blutkörperchen im Erbrochenen. Leber und Milz nicht vergrößert. Urin frei.

Blutbefund: Hb. (Sahli) 17 %,
Rote 755 000
Weiße 18 350,
davon polymorphkernige Leukozyten 10 %,
Lymphozyten 88,5 %,
eosinophile Zellen 0,5 %,
Mastzellen 0,5 %,
Uebergangszellen 0,5 %.

Geringe Poikilozytose und Anisozytose, keine Normoblasten, keine Megaloblasten.

22. 12. 1918: Befinden schlecht, Liquor Kali arsenicalis, Aq. dest. aa. 0,3 intramuskulär. Blutkultur ergibt keine pathologischen Keime. Blutbild:

Polymorphkernige Leukozyten 5%,
Lymphozyten 92%,
(davon 11% große Lymphozyten)
eosinophile Leukozyten 1,5%,
Uebergangszellen 0,5%,
Myelozyten 0,5%,
Mononukleäre Zellen 0,5%.

Keine sicheren pathologischen Lymphozytenformen. Außer mäßiger Poikilozytose keine abnormen Erythrozytenformen. 23. 12. 1918. Temperatur 39,7°. Abends Exitus.

Der Hauptbefund war neben der starken Anämie eine eigenartige Verschiebung des weißen Blutbildes bei mäßiger Vermehrung der Gesamtleukozytenzahl auf 18 350. Krankheitsdauer ca. 1½ Monate. Sektion: Milz vergrößert, Nieren

beiderseits auffallend vergrößert, blass, zahlreiche Blutungen. Lymphdrüsenhyperplasie. Rotes Knochenmark. Herzverfettung. (Anämie) Ueberall (Milz, Brustbein, Lymphdrüsen, Leber, Nieren) finden sich mikroskopisch massenhafte Lymphozyteninfiltrationen. Nach der Naegelischen Einteilung gehört dieser Fall zum Typus I: generalisierte lymphatische Hyperplasien.

Von manchen Autoren wird angenommen, daß je höher die Zahl der großen Lymphozyten im Blutbilde sei, desto akuter die Krankheit verliefe. Eine derartige Regel nach den mir bekannt gewordenen Fällen aufzustellen, war mir nicht möglich, da auch zahlreiche Fälle akut verliefen, bei denen nur sehr wenige oder gar keine großen Lymphozyten gefunden wurden. — Wie weit übrigens in dem Fall von Lepehne die vorausgegangenen Erkrankungen an Rheumatismus und Grippe schon im Zusammenhang mit der eigentlichen Krankheit standen, läßt sich nicht entscheiden. — Auch in unserem Falle ist es schwer zu sagen, wann die Krankheit begonnen hat. Die Eltern gaben an, daß nach dem Schlage, den das Kind auf den Kopf bekam, die Krankheit einsetzte. Wie weit dies Trauma als Ursache angeschuldigt werden darf, läßt sich heute, wo wir über die Entstehung der Leukämien noch sehr im Unklaren sind, gar nicht entscheiden. Jedenfalls wurden schon mehrfach Traumen mit der Entstehung von Leukämien in Zusammenhang gebracht.

Um was für eine Art Erkrankung es sich bei der lymphatischen Leukämie dem Wesen nach handelt, darüber bestehen die verschiedensten Theorien. Die Einen wollen in ihr eine Infektionskrankheit sehen. Sicherlich sprechen manche klinischen Beobachtungen dafür, der foudroyante Verlauf, das hohe Fieber usw. Ein Beweis für diese Annahme ließ sich aber bisher nicht erbringen. Eine Uebertragung der Leukämie auf Tiere ist nicht gelungen, obwohl Tierleukämien bei Hunden und besonders Hühnern

(von Schridde und Skriba bestritten) vorkommen. Andere haben an eine maligne Neubildung gedacht (Benda, Bates, Banti, Ribbert), eine Ansicht, die Naegeli indessen vollkommen widerlegt hat. Naegeli selbst sieht die Leukämien als eine Korrelationsstörung von Drüsen mit innerer Sekretion an. Zur Begründung dieser Auffassung führt er an, daß in der Jugend, bis etwa zum 10. Jahre das lymphatische Gewebe dominiert, dessen starke Funktion sich ja auch in der kindlichen Lymphozytose äußert. Mit der Pubertät, also mit Eintreten neuer innersekretorischer Organwirkungen, geht diese Lymphozytose zurück, es nehmen auch lymphatische Hyperplasien allgemein ab, der Thymuskörper kommt in Involution. Entsprechend diesen Feststellungen sehen wir beim Kind sehr oft Lymphadenosen, fast niemals Myelosen und beim Erwachsenen viel mehr Myelosen. Naegeli glaubt, daß es „chemische, hormonale Reize" sind, welche die Entwicklung der lymphatischen und myeloischen Zellen beim Embryo, in der Jugend und beim Erwachsenen regulieren. — Vielleicht wird es möglich sein, auf diesem Wege weiter schreitend, zu versuchen einmal tiefer in die Kenntnis vom Wesen der Leukämien einzudringen und damit der Therapie neue Wege für den Kampf mit diesen unheimlichen, bisher jeder Beeinflussung trotzenden Krankheiten zu weisen.

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. Mosse meinen tiefgefühlten Dank für die Ueberweisung des Themas und für die mannigfache Anregung und Unterstützung auszusprechen. Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider und Herrn Privatdozent Dr. Walterhöfer danke ich für die gütige Uebernahme des Referats, Herrn Dr. med. Simonstein, Halensee, für seine freundlichen Auskünfte.

Literatur

1. **Ehrlich, Lazarus und Pincus.** Leukämie, Pseudoleukämie, Haemoglobinaemie in Nothnagels Spezieller Pathologie und Therapie. Bd. VIII Teil I. Wien 1901.
2. **Lepehne G. Dr.** (Königsberg). Ein Fall von akuter aleukämischer Lymphadenose. Deutsche Medicinische Wochenschrift, 45. Jahrgang, Nr. 19.
3. **Moritz, O.** Zur Frage der akuten Lymphocytenleukämie und Pseudoleukämie. Fol. haem. IV. Jahrg. 1907.
4. **Mosse, Max.** Zur Kenntnis der Pseudoleukämie und der Werlhofschen Krankheit. Festschrift für Senator 1904.
5. **Naegeli, Otto.** Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie, Berlin und Leipzig 1919.
6. **Noorden, C. von.** Die Krankheiten des Blutes und der Milz in J. von Merings Lehrbuch der Inneren Medicin, Jena 1915.
7. **Schippers, Dr. I. C.** Fall von akuter aleukämischer Lymphadenose. Berliner klinische Wochenschrift, Jahrg. 1913 Nr. 2.
8. **Schridde, Herm.** Die blutbereitenden Organe in Aschoffs Pathologischer Anatomie. Jena 1913.
9. **Winter, Arnold.** Beitrag zur Kenntnis der Lymphadenosis aleucämica acuta (akute lymphatische Pseudoleukämie Typus Cohnheim-Pincus). Inaugural-Dissertation. Freiburg i. B. 1913.

Lebenslauf.

Der Verfasser vorstehender Arbeit, Hans Ehrlich, wurde als Sohn des Kaufmanns Jacob Ehrlich und seiner Frau Nina geb. Flatow am 21. 11. 1894 zu Berlin geboren. Er besuchte das Königl. Französische Gymnasium zu Berlin und erhielt daselbst das Zeugnis der Reife am 24. 2. 1913. Er studierte dann Medizin, und zwar an den Universitäten Freiburg i. B., München und Berlin, wo er am 21. 7. 1915 die ärztliche Vorprüfung bestand. Von August 1916 bis Ende des Krieges war er als Feldunterarzt bzw. als Feldhilfsarzt im Felde. Nach Abschluß des Waffenstillstandes kehrte er nach Berlin zurück, wo er seine Studien wieder aufnahm. Am 26. September 1919 bestand er die ärztliche Staatsprüfung und erhielt auf Grund seiner Tätigkeit als Arzt im Felde gleichzeitig die Approbation als Arzt. Seitdem ist er als Volontärassistent bei Herrn Prof. Dr. M. Mosse, Berlin, in dessen Poliklinik tätig.